



Nota

Primer caso de infección fúngica invasora por *Candida fabianii* en un paciente pediátrico no neonatal



Jose Carlos Flores-González^{a,*}, Inmaculada Guerrero-Lozano^b, Juan Jesús Pérez-Guerrero^a, Arturo Hernández-González^a, Fátima Galán-Sánchez^b, Sebastián Quintero-Otero^a, Fernando Rubio-Quñones^a y Servando Pantoja-Rosso^a

^a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de julio de 2014

Aceptado el 8 de junio de 2015

On-line el 17 de agosto de 2015

Palabras clave:

Candida fabianii

Candidemia

Caspofungina

Infección fúngica invasora

R E S U M E N

Antecedentes: Las enfermedades fúngicas invasoras se han incrementado en los últimos años, y las de especies del género *Candida* son las de etiología más común. *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida krusei* son las responsables de la mayoría de las infecciones fúngicas. El objetivo de este trabajo es describir el primer aislamiento en sangre de *Candida fabianii* en un paciente pediátrico no neonatal.

Caso clínico: Varón de 2 años de edad con síndrome de intestino corto, malnutrición severa y raquitismo hipofosfatémico carencial, que ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos por una infección respiratoria de vías bajas y sospecha de pseudoobstrucción intestinal. Preciso varios ciclos de antibioterapia de amplio espectro por infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. Tras la corrección quirúrgica de su patología intestinal comenzó con un nuevo episodio de sepsis, del que se aislaron levaduras por cultivo. La identificación se realizó mediante espectrometría de masas por el sistema MALDI-TOF (Bruker Daltonic). El resultado obtenido fue el de *C. fabianii* (anamorfo)/*Pichia fabianii* (teleomorfo), con un score de 2,149. Se inició un tratamiento antifúngico con caspofungina, con buena evolución del paciente.

Conclusiones: Es importante realizar técnicas de biología molecular para la identificación de este tipo de especies, aunque la espectrometría de masas ofreció un diagnóstico fiable y rápido. El tratamiento con caspofungina fue eficaz.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

First report of invasive fungal disease by *Candida fabianii* in a non-neonatal paediatric patient

A B S T R A C T

Background: Invasive fungal diseases have increased in recent years. *Candida* species are the most common aetiology. *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* and *Candida krusei* are the cause of most of them. The aim of this work is to describe the first isolation of *Candida fabianii* in the blood of a non-neonatal paediatric patient.

Case report: A 2 year-old male with short bowel syndrome, severe malnutrition, and hypophosphataemic rickets deficiency was admitted to paediatric intensive care due to a respiratory tract infection and suspicion of an intestinal pseudo-obstruction. He received several cycles of broad-spectrum antibiotics for several infections due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*. After the surgical correction of the intestinal disorder he suffered a new episode of sepsis where yeasts were isolated by culture. The species identification was performed by means of mass spectrometry (MALDI-TOF system, Bruker

Keywords:

Candida fabianii

Candidaemia

Caspofungin

Invasive fungal diseases

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: carlosflogon@gmail.com (J.C. Flores-González).

Daltonic). The identity of the isolate was *C. fabianii* (anamorph)/*Pichia fabianii* (teleomorph) with a score of 2.149. Antifungal treatment with caspofungin was prescribed, with good progress of the patient.

Conclusions: Molecular techniques are important for the identification of these species, although mass spectrometry offered a reliable and rapid diagnosis. Treatment with caspofungin was effective.

© 2014 Revista Iberoamericana de Micología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Las enfermedades fúngicas invasoras se han incrementado en los últimos años¹⁷, y las originadas por especies del género *Candida* son las de etiología más común. *Candida albicans* continúa siendo la especie aislada más frecuentemente, seguida de *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis*, aunque el uso del fluconazol ha favorecido el aumento de las especies resistentes como *Candida glabrata* y *Candida krusei*^{4,12}. Estas cinco especies son las responsables del 90% de las infecciones fúngicas y se asocian a un aumento de la mortalidad en pacientes pediátricos^{6,10,11,19}.

Los factores de riesgo más frecuentes que aumentan la probabilidad de presentar candidiasis invasiva son estar ingresado en unidades de cuidados intensivos (UCI), la neutropenia, los procedimientos quirúrgicos, la prematuridad y la inmunosupresión. El uso de antimicrobianos de amplio espectro, la nutrición parenteral, tener un catéter venoso central o las terapias de sustitución renal son otros factores de riesgo frecuentes en las UCI^{1,13,14}.

Presentamos el primer caso de infección por *Candida fabianii* en un paciente pediátrico no neonato.

Caso clínico

Paciente varón de 2 años de edad que ingresó en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) del Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz) por una infección respiratoria de vías bajas y sospecha de obstrucción intestinal. Nacido en Marruecos, fue intervenido a los 2 días de vida por atresia intestinal tipo Apple Peel (IIIB), con resección de intestino delgado, dejando como secuela un síndrome de intestino corto.

A su ingreso en nuestra UCIP presentaba una malnutrición calórico-proteica severa tipo marasmo (peso 5.100 g (<p1, -4,49 DE), talla 65 cm (<p1, -8,03 DE), PC 43,5 cm (<p1, -4,37 DE), IMC 12,07 kg/m² (<p1, -2,56 DE). A la exploración se apreció palidez de piel y mucosas, dificultad respiratoria (*pulmonary score* de 4), rosario costal, retraso psicomotor y abdomen distendido. Se instauró dieta absoluta, nutrición parenteral, nebulizaciones con broncodilatadores, oxigenoterapia y antibioterapia empírica con meropenem y metronidazol durante 7 días. La serología para virus respiratorios resultó positiva para adenovirus. Una vez confirmado el diagnóstico de raquitismo hipofosfatémico carencial se administró vitamina D (600.000 UI, una dosis). Al octavo día, tras mejoría respiratoria, se realizó un tránsito baritado, en el que se observó un cuadro pseudooclusivo en yeyuno con malrotación axial de estómago.

El día 11 comenzó con mal estado general, fiebre y elevación de reactantes de fase aguda, por lo que se inició antibioterapia con meropenem y teicoplanina. En el hemocultivo creció *Pseudomonas aeruginosa*. Los días 30 y 47 presentó episodios similares tratados con antibioterapia empírica y hemocultivos positivos a *Escherichia coli*. El día 48 se realizó una corrección quirúrgica de su patología intestinal; el tratamiento antibiótico posquirúrgico consistió en meropenem y metronidazol.

Tres días después de la intervención el paciente presentó un nuevo episodio de fiebre. El hemocultivo fue positivo a las 24 h, y en la tinción de Gram se observaron formas levaduriformes. A las 48 h se obtuvo también crecimiento en agar sangre, agar Sabouraud y CHROMagar *Candida*® (BD-Diagnostic Systems, Alemania). En el medio CHROMagar las colonias de levaduras eran lisas, cremosas

y blancas. La identificación se realizó mediante espectrometría de masas por el sistema MALDI-TOF (Bruker Daltonic). El protocolo utilizado para la identificación fue la extracción directa con ácido fórmico a partir del cultivo en agar Sabouraud. La identidad del aislamiento fue *C. fabianii* (anamorfo)/*Pichia fabianii* (teleomorfo), con un score de 2,149, que sugiere una alta fiabilidad de la identidad de la especie.

Las pruebas de sensibilidad *in vitro* se realizaron mediante el sistema comercial Sensititre Yeast One® (Trek Diagnostic Systems) para azoles, equinocandinas, 5-fluorocitosina y anfotericina B. Los valores de concentración mínima inhibitoria (CMI) obtenidos fueron los siguientes: fluconazol 1 µg/ml; itraconazol 0,125 µg/ml; voriconazol 0,015 µg/ml; posaconazol 0,125 µg/ml; caspofungina 0,03 µg/ml; micafungina 0,03 µg/ml; anidulafungina 0,015 µg/ml; 5-fluorocitosina 0,125 µg/ml, y anfotericina B 0,5 µg/ml.

La identificación del aislamiento mediante métodos moleculares se llevó a cabo previa extracción de ADN con el sistema EZ1 (Qiagen), y la amplificación se realizó según las condiciones descritas por Kurzai et al.⁹. La identificación se confirmó mediante la secuenciación de las regiones ITS1, ITS2 y 5.8 SARNr con los cebadores ITS-1 (5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') e ITS-4 (5'-TCCTCCGCTTATTGATATGC-3')¹⁵. La PCR se realizó en un volumen final de 50 µl que contenía 0,5 µl de cada cebador a la concentración 1 µM, 1 µl de dNTP a 200 µM, 0,2 U Taq polimerasa (FastStar Taq polymerase, Roche), 5 µl de tampón 10×, 40,8 µl H₂O y 2 µl de ADN de la muestra.

La secuencia obtenida fue analizada mediante la herramienta Blast, y su número de acceso en Genbank® fue gb|HQ651909.1; la similitud con *Pichia fabianii* fue del 99%.

Ante estos resultados se inició un tratamiento antifúngico con caspofungina. Al noveno día de tratamiento se negativizaron los hemocultivos. Se completaron un total de 15 días de tratamiento por vía intravenosa y se continuó con fluconazol oral. El paciente presentó una buena evolución clínica y recibió el alta hospitalaria con nutrición parenteral domiciliaria.

Discusión

Este es el primer caso descrito de paciente pediátrico en edad no neonatal con infección por *C. fabianii*. El paciente presentaba como factores de riesgo de enfermedad fúngica invasora un tratamiento antibiótico de amplio espectro, nutrición parenteral, desnutrición severa con inmunodepresión y patología quirúrgica del aparato gastrointestinal.

C. fabianii es el anamorfo de *Lindnera fabianii* (teleomorfo), anteriormente conocida como *Pichia fabianii*, y ha sido descrita como causante de infección fúngica invasora en ocho casos reflejados en la [tabla 1](#)^{2,3,5,7-9,13,16,18}. Todas las cepas fueron identificadas mediante técnicas moleculares. Consideramos que esta especie podría estar subdiagnosticada, ya que hay laboratorios que no disponen de este tipo de técnicas y los aislamientos suelen identificarse erróneamente como *Candida utilis*¹³ o *Candida pelliculosa*⁸ según el patrón de asimilación de hidratos de carbono. En nuestro caso la cepa fue primeramente identificada mediante espectrometría de masas (MALDI-TOF), con una alta fiabilidad en cuanto al género y especie, pero recomendamos realizar técnicas de identificación molecular y secuenciación en los laboratorios que

Tabla 1
Casos publicados de infección fúngica invasora por *Candida fabianii*

Año	Edad	Clínica	Tratamiento	Evolución	Referencia bibliográfica
1989	57 años	Leucemia crónica, prostatitis, infección urinaria de repetición	Anfotericina B liposomal	Favorable	3
2006	46 años	Sepsis grave	Caspofungina	Muerte	12
2006	Prematuro de 25 + 3 semanas de gestación. Cinco semanas de vida	Sepsis grave	Anfotericina B liposomal	Favorable	2
2008	40 años	Endocarditis fúngica	Voriconazol	Secuelas neurológicas	7
2010	Prematuro de 24 semanas de gestación	Sepsis grave. Fracaso multiorgánico	Anfotericina B liposomal + fluorocitosina	Muerte	14
2012	53 años	Fallo multiorgánico tras autólisis	Caspofungina	Favorable	5
2013	47 años	Mieloma, insuficiencia respiratoria, pancitopenia	Caspofungina	Muerte	18
2013	Prematuro de 33 + 4 semanas de gestación	Sepsis grave	Fluconazol	Favorable	16

no disponen del sistema MALDI-TOF para confirmar la identificación.

Entre los casos descritos existe controversia con respecto a la sensibilidad a los antifúngicos de esta especie debido al escaso número de casos clínicos descritos y a la falta de experiencia en el tratamiento. En la cepa estudiada se obtuvieron valores de CMI similares a los descritos en otros casos, lo que permitió un tratamiento dirigido, aunque hay que mencionar que fueron obtenidos por distintas técnicas^{13,18}.

La secuenciación se realizó únicamente sobre las regiones ITS, que arrojaron una homología del 99% con *P. fabianii*, similar al resultado obtenido por otros autores que utilizan solo esta región². No obstante, existen blancos adicionales para la secuenciación de esta especie, como la región 18S del ADNr, el gen del factor de elongación y traslación, y la región 26S del ADNr^{5,16}.

Este es el primer caso de un paciente pediátrico en edad no neonatal con infección por *C. fabianii*. La espectrometría de masas ofreció un diagnóstico fiable y rápido y permitió un tratamiento eficaz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Benjamin DK, Stoll BJ, Gantz MG, Walsh MC, Sánchez PJ, Das A, et al. Neonatal candidiasis: Epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*. 2010;126:e865–73.
- Bhally HS, Jain S, Shields C, Halsey N, Cristofalo E, Merz WG. Infection in a neonate caused by *Pichia fabianii*: Importance of molecular identification. *Med Mycol*. 2006;44:185–7.
- Dooley DP, Beckius ML, McAllister CK, Jeffery BS. Prostatitis caused by *Hansenula fabianii*. *J Infect Dis*. 1990;161:1040–1.
- Fridkin SK. The changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1455–60.
- Gabriel F, Noel T. Accoceberry I: *Lindnera (Pichia) fabianii* blood infection after mesenteric ischemia. *Med Mycol*. 2012;50:310–4.
- Giri S, Kindo AJ. A review of *Candida* species causing blood stream infection. *Indian J Med Microbiol*. 2012;30:270–8.
- Grenouillet F, Millon L, Chamouine A, Thiriez G, Schulze O, Leroy J. *Pichia fabianii* fungemia in a neonate. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:191.
- Hamal P, Ostransky J, Dendis M, Horváth R, Ruzicka F, Buchta V, et al. A case of endocarditis caused by the yeast *Pichia fabianii* with biofilm production and developed in vitro resistance to azoles in the course of antifungal treatment. *Med Mycol*. 2008;46:601–5.
- Kurza O, Heinz WJ, Sullivan DJ, Coleman DC, Frosch M, Mühlischlegel FA. Rapid PCR test for discriminating between *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* isolates using primers derived from the pH-regulated PHR1 and PHR2 genes of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol*. 1999;37:1587–90.
- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis*. 2003;37:634–43.
- Pfaller MA, Diekema DJ. Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: Concern for resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4419–31.
- Roilides E. Invasive candidiasis in neonates and children. *Early Hum Dev*. 2011;87:S75–6.
- Valenza G, Valenza R, Brederlau J, Frosch M, Kurza O. Identification of *Candida fabianii* as a cause of lethal septicaemia. *Mycoses*. 2006;49:331–4.
- Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: A prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis*. 1999;28:1071–9.
- White TJ, Burns TD, Lee SB, Taylor JW. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. En: Innis MA, Gelfand DH, Sninsky JJ, White TJ, editores. *PCR Protocols*. San Diego: Academic; 1990. p. 315–22.
- Wu Y, Wang J, Li W, Jia H, Che J, Lu J, et al. *Pichia fabianii* blood infection in a premature infant in China: Case report. *BMC Res Notes*. 2013;6:77.
- Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:95–105.
- Yun JW, Park KS, Ki CS, Lee NY. Catheter-related bloodstream infection by *Lindnera fabianii* in a neutropenic patient. *J Med Microbiol*. 2013;62:922–5.
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: A propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1232–9.